

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Gravidez em mulheres com transplante renal

Discente: Nance Fernandes

Presidente: Prof. Doutor Luís Mendes da Graça

Orientadora: Dra. Cláudia Araújo

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Ano letivo: 2015/2016

Índice

Resumo.....	4
Abstract	4
Lista de siglas e acrónimos	5
Introdução.....	6
Material e métodos.....	7
Recomendações pré-concepcionais.....	8
Vigilância da gravidez.....	10
Complicações Maternas.....	11
Hipertensão e pré-eclâmpsia	11
Diabetes gestacional	11
Lesão renal	12
Anemia	12
Infeções maternas.....	13
Complicações Fetais.....	14
Considerações Obstétricas.....	15
Via de parto	15
Parto e pós-parto	15
Amamentação	16
Terapêutica Imunossupressora.....	16
Corticoides	16
Azatioprina	16
Inibidores da calcineurina	17
Micofenolato de mofetil	17
Inibidores do alvo da rapamicina nos mamíferos	18
Contraceção	20
Conclusão	21
Agradecimentos	22

Bibliografia	23
--------------------	----

Resumo

Nas mulheres com Doença Renal Terminal o transplante renal permite uma gestação com melhores desfechos maternos e fetais.

No entanto estas gestações estão associadas a complicações maternas como hipertensão, diabetes gestacional, lesão renal, rejeição do enxerto, infecção e anemia. Estão também descritas complicações fetais como o parto pré-termo, perda fetal, restrição de crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer.

Atualmente as terapêuticas imunossupressoras recomendadas nestas grávidas são os corticoides, a azatioprina e os inibidores da calcineurina para prevenir a rejeição do enxerto renal.

O parto vaginal é a via de parto indicada nesta população.

É necessário melhorar o aconselhamento relativamente à fertilidade após o transplante renal com o objetivo de melhorar os resultados maternos, fetais e renais.

Se bem planeada a gestação nestas mulheres pode ter bons resultados contudo são gestações de alto risco e devem ser vigiadas em centros especializados.

Abstract

Women with end-stage renal disease have better maternal and fetal results if they undergo Kidney transplant.

However this pregnancy is associated with maternity complications which are hypertension, gestational diabetes, kidney failure, rejection, infection and anemia. Also the following fetal complications: pre-term delivery, neonatal death, intrauterine growth restriction and low weight at birth.

The most used immunosuppressants in pregnancy are corticoids, azathioprine, calcineurin inhibitors to prevent rejection of kidney graft.

Vaginal birth is the method recommend to these women.

It is required to improve counseling related to fertility after the kidney transplant with the objective of increasing the maternal results either fetal and renal.

If well planned and managed the pregnancy in these women can have good results without any complications, however these are high risk pregnancies and should be followed in specialized centres.

Lista de siglas e acrónimos

Doença renal terminal – DRT

Transplante renal – TR

Creatina sérica – CRs

Taxa de filtração glomerular estimada – TFGE

Restrição de crescimento fetal – RCF

Parto pré-termo – PPT

Tensão arterial – TA

Micofenolato de mofetil – MMF

Hipertensão Arterial – HTA

Baixo peso ao nascer – BPN

Infeção do trato urinário – ITU

Citomegalovírus – CMV

Inibidores do alvo da rapamicina nos mamíferos – mTORis

Food and Drug Administration – FDA

Ácido desoxirribonucleico – ADN

DIU – dispositivo intrauterino

CrITÉrios médicos de elegibilidade para o uso de anticoncepcionais dos Estados Unidos –
USMEC

Introdução

A doença renal terminal (DRT) tem um impacto muito grande na qualidade de vida das doentes. A maternidade nestas mulheres tem melhores resultados após o transplante renal (TR).^{2,3,4,6,7,11,12,13,19,20}

Uma vez que atualmente e cada vez mais as mulheres transplantadas estão em idade reprodutiva, este tema é incontornável.^{3,10,18}

Foi em 1956 que ocorreu com sucesso o primeiro nascimento de um recém-nascido de uma mãe com TR.^{10,11} Desde essa data tornou-se cada vez mais comum¹⁶ a gravidez nestas mulheres pela melhoria nas estratégias imunossupressoras.⁹ Estas gestações são consideradas de alto risco^{3,4,5,6,11,13,18,19} devido aos elevados riscos maternos, fetais e renais.

Ainda assim, a maioria das gestações conclui-se com êxito.¹¹

A estabilidade do enxerto renal é um fator importante para a normal evolução da gravidez e por isso é necessário o aconselhamento adequado através de uma equipa multidisciplinar,^{2,5,6,10,11} antes da conceção.^{3,4}

Se a função do enxerto no período antecedente à gestação for estável a gravidez não causa a sua disfunção.^{2,3,5,6,10,11,12,16,19}

Após o TR o planeamento da gestação tem altas taxas de sucesso e nestas condições a gravidez não deve ser desencorajada.^{4,10,12}

O objetivo deste trabalho é fazer uma breve revisão sobre os aspetos gerais da gravidez em mulheres com transplante renal para se poder fazer um aconselhamento e vigilância mais corretas nestas grávidas.

Material e métodos

Para este trabalho foi consultada a base de dados B-on retrospectivamente até ao ano de 2010. Foram usadas as palavras-chave gravidez (pregnancy) e transplante renal (kidney transplant). A busca foi limitada aos artigos escritos em inglês.

Foram selecionados 20 artigos no total: 12 estudos retrospectivos, 4 estudos de caso clínico, 2 artigos de revisão, 1 meta-análise e 1 estudo de campo. Foi também consultado e incluído o livro de Medicina materno fetal do professor Mendes da Graça editado em 2010.

Foram excluídos artigos que estudavam a infeção desta população com o vírus da Hepatite, que relatavam informação sobreponível há existente nos artigos previamente selecionados, estudos de caso de mulheres em diálise, estudos de caso que incidissem sobre complicações muito raras, estudos que relatassem transplante multiorgânicos (exceto 1 estudo de campo que estudava os contraceptivos) ou artigos que não estivessem incluídos no objetivo deste trabalho.

Recomendações pré-concepcionais

Nas mulheres com transplante renal existem fatores de risco que potenciam as complicações na gravidez, pelo que estas mulheres só devem engravidar quando esses fatores forem otimizados ou não existirem.^{3,10} Tendo em conta estas particulares foram elaboradas recomendações pela Associação Europeia de Diálise e Transplante e pela Sociedade Americana de Transplante, que devem ser tomadas em conta na altura do aconselhamento médico prévio à gestação.³

Atualmente recomenda-se que as mulheres com transplante renal engravidem apenas um ano após o transplante^{2,3,4,5,7,10,11,19,21} uma vez que é neste momento que existe maior estabilidade do enxerto.^{3,4} Sabendo-se que após 5 anos de TR o risco de rejeição crónica é maior, a gravidez deve ocorrer entre o primeiro e o quinto ano pós-transplante.^{2,11}

Um dos fatores que deve ser levado em consideração antes da concepção⁴ é a concentração da creatinina sérica – CRs <1 mg/dL²¹/ $<1,5\text{mg/dL}$ ^{3,10} – e o outro é a taxa de filtração glomerular estimada – TFGE >60 mL/min/1,73m²²¹ (tabela 1).

Tabela 1: tabela adaptada de (You, et al. 2014): Complicações na gravidez de acordo com os níveis CRs e TFGE nas mulheres com TR.

	CRs pré-gestacional (mg/dL, %)								
	<1	≥1	P	<1,2	≥1,2	P	<1,4	≥1,4	P
Pré-eclâmpsia,	14,3	56,3	0,03	32,0	60,0	0,33	33,3	66,7	0,54
RCF	0,0	37,5	0,02	12,0	60,0	0,04	14,8	66,7	0,09
Perda fetal	6,7	34,8	0,06	19,4	42,9	0,32	23,5	25,0	1,00
PRPPD	31,3	76,0	0,01	52,9	85,7	0,21	54,1	100,0	0,13
	TFGE pré-gestacional (mL/min/1,73m ² , %)								
	≤55	>55	P	≤60	>60	P	≤65	>65	P
Pré-eclâmpsia	50,0	34,6	0,61	66,7	23,8	0,042	57,1	18,8	0,057
RCF	50,0	15,4	0,17	44,4	9,5	0,049	35,7	6,3	0,072
Perda fetal	50,0	16,7	0,07	42,9	12,5	0,052	35,0	11,1	0,130
PRPPD	51,5	51,5	0,11	80,0	46,2	0,050	72,7	42,1	0,062
	CRs (mg/dL) e TFGE pré-gestacionais (mL/min/1,73m ²)								
	CRs ≥1 ou TFGE ≤60				CRs <1 ou TFGE >60				P
Pré-eclâmpsia	56,3				14,3				0,026
RCF	37,5				0,0				0,019
Perda fetal	34,8				6,7				0,061
PRPPD	76,0				31,3				0,009

CRs: creatinina sérica, TFGE: taxa de filtração glomerular estimada; PRPPD: 1 ou +: pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, parto pré-termo (PPT) antes das 34 semanas, perda fetal, disfunção do enxerto durante a gravidez ou no prazo de 3 meses apartir do parto.

Os valores de CRs pré-gestacionais superiores ou iguais a 1 mg/dL foram associados a um risco 7,7 vezes maior de desenvolvimento de pré-eclâmpsia e 6,9 vezes maior de desenvolver 1 ou mais de: pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal (RCF),

parto pré-termo (PPT) antes das 34 semanas, perda fetal, disfunção do enxerto renal, como podemos ver na tabela 2.²¹

Tabela 2: tabela adaptada de (You, et al. 2014): Nível de contribuição da CRs e da TFGE no resultados na gravidez em mulheres com TR em análise de regressão logística.

	CRs pré-gestacional ≥ 1 mg/dL	TFGE pré-gestacional < 60 mL/min/1,73m ²
Pré-eclâmpsia		
OR(IC 95%)	7,714 (1,284-46,364)	6,400 (1,156-35,437)
Valor p	0,026	0,043
PRPPD		
OR(IC 95%)	6,967 (1,718-28,251)	4,667 (1,061-20,533)
Valor p	0,007	0,042

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; CRs: creatinina sérica, TFGE: taxa de filtração glomerular estimada; PRPPD: 1 ou +: pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, parto pré-termo (PPT) antes das 34 semanas, perda fetal, disfunção do enxerto durante a gravidez ou no prazo de 3 meses apartir do parto.

Sendo assim, a CRs pré-gestacional é o fator preditivo mais importante dos resultados na gravidez.²¹

Outro critério analítico preditivo do bom desfecho perinatal é a presença de proteinúria que idealmente deverá estar ausente ou inferior a 500 mg/dL.^{2,3,6,7,10,12,19,21}

Episódios de rejeição e a fraca adesão à terapêutica médica são contraindicações para a gravidez nesta população.^{2,6,7,12,19,21}

Clinicamente a tensão arterial (TA) é o parâmetro mais importante para o sucesso da gravidez e esta deverá ser inferior a 140/90 mmHg sem terapêutica ou com terapêutica anti-hipertensiva mínima.^{2,6,7,10,12,19,21}

Aconselha-se a descontinuação das drogas feto tóxicas, pelo menos 6 semanas antes da concepção^{10,11,20} (por exemplo: micofenolato de mofetil (MMF)).^{4,6,7,10,11}

Na avaliação pré-concepcional devem ser efetuadas as avaliações analíticas comuns a todas as grávidas, avaliando também a serologia do herpes simplex.^{3,11}

Nestas mulheres é importante excluir alterações ecocardiograficas do rim transplantando, como a hidronefrose, uma vez que esta situação pode contraindicar a gravidez, pois trata-se de uma obstrução que pode necessitar de tratamento (tubo de stent uretral ou nefrostomia) e por em risco o normal funcionamento deste rim.^{10,11}

Não está contraindicada uma segunda gravidez, caso a mulher com TR tenha tido uma gravidez bem-sucedida e se reunir os critérios ideais utilizados na gravidez anterior.¹¹

Eticamente a equipa médica é responsável por explicar os riscos e cuidados especiais que estas mulheres devem ter antes de engravidar, respeitando sempre a decisão da paciente.¹¹

Vigilância da gravidez

Na grávida com transplante renal a vigilância deverá ser realizada por uma equipa multidisciplinar que inclui o obstetra e o nefrologista. A periodicidade das consultas varia consoante o estado clínico da grávida. De uma maneira geral aconselha-se a realização de consultas quinzenais até à 28ª semana da gestação e posteriormente deverá ser semanal até ao parto. Quanto ao nefrologista deverá avaliar estas grávidas mensalmente.^{7,11}

As análises laboratoriais que devem ser pedidas na primeira visita após conceção são iguais às da gravidez de baixo risco. Para além disso, ainda deve ser avaliada a proteinúria das 24 horas, os eletrólitos e a função hepática.¹¹ Ainda sobre as análises laboratoriais deve avaliar-se mensalmente a urina II, a urocultura, a função renal, a função hepática, o hemograma e os níveis séricos dos imunossupressores.^{3,11} Em qualquer momento se a CRs aumentar é necessário excluir a rejeição aguda do enxerto, recomendando a realização de biopsia ecoguiada.^{3,10,11,21}

Estão recomendadas as serologias habituais de cada trimestre, às quais deve-se acrescentar o Herpes simplex se a grávida for inicialmente seronegativa.^{3,11}

No que respeita à prova de tolerância oral existem autores que defendem a sua realização nas grávidas com TR em cada trimestre da gravidez, contudo isto é controverso.^{3,11} Salienta-se que a prova de tolerância oral não será necessária se a diabetes se diagnosticar pelos critérios convencionais.³

Os suplementos de ácido fólico e ferro recomendados na gravidez de baixo risco estão também indicados nesta população.³

Em cada visita deverá ser feito o exame objetivo, como habitualmente, com especial atenção ao peso e à TA neste grupo de grávidas.¹¹

A utilização de corticoides entre 26ª e 34ª semanas deve ser ponderada pela incidência de PPT, que está aumentada nestas grávidas.¹¹

A indução do parto está indicada se o parto não ocorrer antes das 39 semanas.¹¹

Complicações Maternas

Em grávidas com TR são observadas maiores taxas de complicações como a patologia hipertensiva (incluindo a pré-eclâmpsia), a diabetes gestacional, o agravamento da função do enxerto, as infecções do trato urinário e a anemia. Estas doenças complicam frequentemente a gravidez e influenciam o desfecho perinatal.⁴

Hipertensão e pré-eclâmpsia

A incidência da hipertensão (HTA) nesta população varia de 21 a 73%.¹⁹ Relativamente à incidência da pré-eclâmpsia (desenvolvimento de HTA e proteinúria significativa após a vigésima semana de gestação) varia de 5 a 45%.^{4,19}

O mau controlo da TA está associado a outras complicações como a RCF, o PPT, a morte fetal e ao baixo peso ao nascer (BPN).^{5,7, 19} Para além disso a TA deve ser controlada de modo a prevenir complicações como crises convulsivas (eclâmpsia), encefalopatia hipertensiva ou hemorragia cerebral.³

Se TA sistólica for superior a 150 mmHg e/ou diastólica aumentar 10 mmHg ou mais, o tratamento de primeira linha é a alfa-metildopa e o de segunda linha é a clonidina ou os bloqueadores de canais de cálcio.¹¹ Nas emergências hipertensivas usa-se como primeira linha hidralazina ou labetalol.¹¹

É difícil fazer o diagnóstico de pré-eclâmpsia nesta população pois a HTA e a proteinúria são muito incidentes e perante este quadro clínico poderemos estar perante uma rejeição aguda do enxerto.^{3,11}

No terceiro trimestre se a HTA for de difícil controlo a doente terá de ser internada, e eventualmente interromper a gravidez.¹¹ A conduta obstétrica depende da gravidade do quadro, da estabilidade materna, do bem-estar do feto e da idade gestacional.³

Diabetes gestacional

A diabetes gestacional tem uma incidência na Europa de aproximadamente 7% nas grávidas com TR.⁵

Na população em geral, a gravidez induz um aumento da resistência à insulina e hiperinsulinémia aumentando assim o risco de diabetes gestacional. O grupo das mulheres com TR ainda está mais predisposto devido ao risco diabetogénico dos imunossuppressores.^{3,10}

Após o diagnóstico devem ser implementadas modificações na dieta e se a dieta não controlar as glicemias deverá ser iniciada terapêutica com insulina.^{3,10}

Lesão renal

Durante a gravidez a vasodilatação intra-renal aumenta o fluxo plasmático renal efetivo e a TFGE, o que diminui as concentrações séricas de CR e ureia.^{1,2,9,21} O aumento da TFGE pode ser feito à custa da hiperfiltração renal que é dependente do fluxo, não originando glomerulosclerose.²

Numa gravidez normal a função renal melhora e isso nota-se pelo aumento de 50% da TFGE. Nas grávidas com TR este fenómeno acontece similarmente embora em menor percentagem. Os estudos documentam um aumento da TFGE de 30% com a utilização de corticoides e azatioprina e um aumento de 20% com a utilização dos inibidores da calcineurina (maior aumento com tacrolimus em comparação com ciclosporina).⁹ Apesar disto os níveis de TFGE após o parto voltam aos níveis pré-gestacionais.^{2,9}

Mulheres com boa função renal antes e um ano após a gravidez em comparação com mulheres que perderam os enxertos após a gravidez tinham TFGE maiores e CRs significativamente menores.^{3,4} Nota-se também que a perda do enxerto correlaciona-se com os níveis elevados de CRs e proteinúria.^{7,10}

O risco de rejeição durante a gravidez é de 9%^{6,11} e esta incidência não é superior nas mulheres grávidas comparativamente às não grávidas.^{3,10}

Anemia

É uma das complicações mais frequentes na gravidez, ocorrendo entre 65 a 85% dos casos.¹⁹

A anemia durante a gravidez define-se por níveis de hemoglobina inferiores a 11g/dL ou um hematócrito inferior a 33%.¹⁴ Durante a gravidez ocorre o aumento do volume do plasma no sangue materno mas não o aumento do número de eritrócitos, originando assim uma anemia de diluição ou fisiológica da gravidez.³

Na população com TR a anemia é mais frequente devido à doença renal subjacente, à produção de eritropoietina sub-ótima e aos efeitos mielossupressores e hemolíticos dos medicamentos.³

As causas reversíveis de anemia devem ser investigadas, e se for o caso as reservas do ferro deverão ser repostas.³ As transfusões podem ser necessárias em anemias graves

contudo o limiar de hemoglobina para a transfusão deve ser individualizado, considerando as comorbidades e o estado hemodinâmico individual.³

Infecções maternas

Nas mulheres com TR há maior risco de contrair uma infecção devido à imunossupressão.¹⁰ Estas complicam aproximadamente 20% das gestações nesta população.³

A infecção mais comum é a infecção do trato urinário (ITU).^{3,10,11} Esta é a mais comum devido à anatomia feminina, à imunossupressão e à estase urinária provocada pela gravidez.³ Se forem diagnosticadas ITU ou bacteriúrias assintomáticas devem ser tratadas com antibióticos durante duas semanas e deve ser instituída profilaxia até ao final da gravidez.¹¹ A bacteriúria não tratada aumenta o risco de pielonefrite aguda que se associa a prematuridade.¹⁹ Os derivados da penicilina e as cefalosporinas são os antibióticos de primeira linha.^{3,10}

O citomegalovírus (CMV) é também uma das infecções mais comuns e pode infetar por reativação ou por transmissão pelo rim transplantado após o término da profilaxia.¹⁰ A transmissão vertical deste vírus pode provocar anomalias fetais graves.¹⁰ O tratamento recomendado para as mulheres com TR é o valganciclovir contudo a sua eficácia é desconhecida na gestação.¹⁰

Complicações Fetais

O PPT, BPN, e a perda fetal têm incidências aumentadas em grávidas com TR quando comparadas com a população em geral.¹⁹

Relativamente à perda fetal, não se pode ter a certeza em que percentagem ocorre o aborto espontâneo pois esta percentagem está sujeita a subnotificação.³ Em estudos observacionais verificou-se que os fatores maternos associados a este problema são: a raça negra, a diabetes como causa da doença renal terminal e os baixos rendimentos familiares.³

Quanto ao PPT (parto antes da 37ª semana de gestação), este acontece em larga escala nas grávidas com TR,⁴ entre 40 a 60% comparativamente com 5 a 15% na população geral.⁹ Este facto ocorre porque o parto é frequentemente induzido antes das 37 semanas devido às complicações maternas.³ Pensa-se que a HTA materna e aos níveis elevados de CRs estão associados ao aumento do PPT iatrogénico.³ Nestes casos, os recém-nascidos terão maior probabilidade de ter BPN (<2,500g)^{3,4,19}

Pensa-se que os corticoides utilizados a longo prazo enfraquecem o componente do tecido conjuntivo das membranas fetais, originando rotura prematura de membranas e consequentemente PPT.⁹

No que respeita à restrição de crescimento intrauterino, esta é 3 a 4 vezes maior nas grávidas com TR,⁹ sendo de aproximadamente 40%.²¹ Relativamente ao BPN observa-se que estes recém-nascidos são significativamente mais propensos a ser pequenos para a idade gestacional, com percentis iguais ou inferiores a 10.²⁰

Considerações Obstétricas

Via de parto

O rim transplantado é colocado habitualmente na fossa ilíaca. Os vasos renais são anastomosados aos vasos ilíacos e o ureter é anastomosado à bexiga urinária.¹⁵

O risco cirúrgico da cesariana para o rim transplantado é maior por causa da proximidade do rim e da anastomose renovascular ao local da incisão de Pfannenstiel (a mais utilizada para a entrada na cavidade abdominal).^{11,15} Uma lesão contusa do rim transplantado devido à sua localização parece possível durante a tração dos músculos abdominais, o que pode prejudicar também as anastomoses dos vasos e do ureter. Se prevermos uma situação que necessite de uma laqueação da artéria ilíaca interna ou uma histerectomia após cesariana, esta cirurgia deve ser executada em centros especializados e na presença do cirurgião do transplante renal.¹⁵

O rim transplantado não tem efeito obstrutivo no canal de parto e nenhuma lesão é esperada quando o parto ocorre pela via vaginal.^{11,15,19} A compressão no útero pela parede abdominal para facilitar a expulsão do feto no período expulsivo está contraindicada, para evitar lesões contusas no rim transplantado.¹⁵

Conclui-se que o parto vaginal sem compressão abdominal externa é o tipo de parto mais seguro nas doentes sem indicações obstétricas para cesariana.¹⁵ Contudo, constata-se que a maioria dos partos ocorrem por cesariana.^{2,4,5,6,7,11,15}

Parto e pós-parto

A gestão anestésica de uma mulher com TR sem disfunção renal é semelhante à de uma grávida sem patologia. No entanto, durante o trabalho de parto é necessária uma dose de impregnação de corticoides nas grávidas com TR.¹⁶ Recomenda-se hidrocortisona 100 mg a cada 8 horas durante o trabalho de parto e nas 24 horas do pós-parto para prevenir rejeição aguda.¹¹

Durante o parto os antibióticos estão indicados apenas se forem realizados procedimentos invasivos, como a episiotomia.^{3,11}

A gestão peri-operatória de fluidos e eletrólitos é essencial, pois a hipotensão pode suscetibilizar o enxerto à necrose tubular aguda.¹⁶

Após o nascimento é necessário acompanhar as puérperas e verificar se ocorreu disfunção do enxerto verificando a TA, a creatinina, proteinúria e os níveis de imunossupressores.¹¹

Amamentação

As recomendações da amamentação para esta população dependem dos fármacos que as mulheres utilizam. Se fizerem medicamentos com toxicidade conhecida como o MMF não está aconselhada a amamentação. Se não se conhecer a segurança dos medicamentos como os inibidores do alvo da rapamicina nos mamíferos (mTORis) devem ser tomadas precauções e finalmente se os fármacos forem considerados seguros (corticoides, azatioprina ou inibidores da calcineurina) a amamentação está indicada se após a monitorização dos níveis dos imunossupressores no recém-nascido estes forem baixos.¹¹

Terapêutica Imunossupressora

A gravidez é uma situação imunológica única, contudo a terapêutica imunossupressora deve ser continuada com o objetivo de preservar o enxerto.^{3,11,19} Todos os medicamentos imunossupressores atravessam a barreira placentária e entram na circulação fetal^{3,11} e nenhum está classificado como categoria A.¹¹ Não existe um entendimento adequado sobre a farmacocinética e a segurança dos imunossupressores na gravidez.^{3,10}

Nota-se que a gravidez afeta o metabolismo e a excreção dos fármacos devido ao aumento da atividade enzimática, a alterações no volume de distribuição e a alterações nos componentes de ligação no sangue e por isso deverão ser medidos os níveis dos fármacos para evitar níveis subterapêuticos.^{3,9,19}

Atualmente a imunossupressão nas recetoras de TR baseia-se em corticoides,⁴ inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e azatioprina.^{3,6,11,17}

No estudo de Perales-Puchalt, et al., comparou-se as terapêuticas imunossupressoras e os resultados maternos e perinatais e não foram encontradas diferenças significativas entre estes fármacos.^{17,19}

Corticoides

Os corticoides facilmente atravessam a placenta mas são considerados seguros durante a gravidez, isentos de efeitos adversos para o feto¹⁴ sendo por isso terapêutica de primeira linha.³

Azatioprina

De acordo com a classificação de risco da Food and Drugs Administration (FDA) a azatioprina foi classificada como categoria D, o que indica evidência de risco para o

feto humano, mas por ser um fármaco imprescindível para prevenir a rejeição do TR a sua administração não deve ser suspensa na gravidez.¹⁴ Alguns estudos mostram que a sua utilização é relativamente segura durante a gravidez.^{4,10}

Perales-Puchalt, et al., consideram que a azatioprina por não ter resultados significativamente diferentes do tacrolimus e ter um custo muito menor deve ser preferida nas recetoras de TR grávidas.¹⁷

Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina são a ciclosporina e o tacrolimus, classificados como categoria C de acordo com a classificação de risco da FDA, o que indica que o risco teratogénico para a espécie humana não pode ser excluído.⁹ Têm sido bastante utilizados na gravidez sem a demonstração de malformações congénitas.^{9,10}

Existem várias condicionantes nestas gestações que provocam alterações nos inibidores da calcineurina entre eles a metabolização extensa no fígado pela via do citocromo p450 3A (a atividade desta enzima aumenta entre 25-100% durante a gravidez), aumento da sua depuração renal, aumento de peso e alterações nos componentes de ligação no sangue.^{1,9} Por conseguinte deve-se avaliar regularmente a concentração no sangue total destes fármacos.⁹

Os efeitos secundários mais frequentes com o uso a longo prazo da ciclosporina são a hipertensão, a hiperlipidémia, a nefrotoxicidade, a neurotoxicidade e a hepatotoxicidade.¹⁵

Constatou-se que as doses de ciclosporina foram aumentando ao longo da gravidez no grupo de mulheres que no pós-parto mantinha boa função renal, ao contrário do grupo que não mantinha boa função sugerindo que a má função foi devida à inadequada dosagem da ciclosporina durante a gestação.⁹ Verificou-se também que quanto mais cedo as mulheres engravidavam após o transplante, doses maiores eram necessárias para manter os níveis alvo.⁹ Relativamente às doses pós-parto recomenda-se a redução para as doses da pré-gravidez para evitar possíveis efeitos tóxicos e assegurar a segurança do rim transplantado.⁹

Conclui-se que durante a gravidez a dose dos inibidores da calcineurina deve ser aumentada em 20% para ciclosporina e 25% para tacrolimus de modo a manter os níveis mínimos necessários no sangue.^{1,9}

Micofenolato de mofetil

O MMF é um fármaco largamente utilizado como agente imunossupressor para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos sólidos. É um pró-fármaco éster de ácido

micofenólico cujo mecanismo de ação é a inibição não competitiva reversível da inosina-monofosfato desidrogenase, uma enzima da via de síntese de novo da purina inibindo a síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) e eventos metabólicos mediados pela guanosina trifosfato por redução das concentrações de nucleótidos de guanina em linfócitos T e B.⁸

De acordo com a classificação de risco da FDA o micofenolato de mofetil foi classificado como categoria D, o que indica evidência de risco para o feto humano.^{8,10} Contatou-se que a exposição *in útero* a este fármaco pode provocar um fenótipo característico: lábio leporino e fenda palatina, micrótia com atresia do canal auditivo externo, micrognatismo, hipertelorismo e outras anomalias menos frequentes.^{3,4,10,11,21}

Portanto tendo em conta o acima referido, é necessário substituir o MMF antes da concepção para evitar defeitos teratogénicos.^{3,13}

Relativamente à exposição do progenitor masculino com transplante renal ao MMF, um estudo de Jones, et al., demonstrou que as gestações têm taxas de complicações e malformações que parecem semelhantes às da população em geral, sugerindo que este fármaco não causa defeitos nas células do espermatozóide. Contudo no futuro este assunto merece investigação adicional.⁸

Inibidores do alvo da rapamicina nos mamíferos

Os mTORis usados com mais experiência em recetoras de TR são o sirolimus e o everolimus.^{10,11} Ambos os fármacos são classificados como categoria C, foram observados efeitos adversos em estudos animais, tais como mortalidade e ossificação óssea retardada e por isto estão contraindicados na gravidez.¹³ Apesar disto os registos sugerem que estes fármacos podem ser seguros em humanos e por isso são alternativas em pacientes com intolerância ou toxicidade com os inibidores da calcineurina, já que os potenciais benefícios podem justificar o seu uso. Portanto não são contraindicação absoluta,¹³ mas também não são recomendados.^{3,4} São necessários mais estudos para se poder chegar a uma conclusão definitiva visto haver na literatura casos com bom e mau desfecho.

O seu mecanismo de ação é inibir a atividade da quinase do alvo mamífero da rapamicina. O everolimus liga-se à proteína de ligação Fk e inibe especificamente a ativação dos linfócitos T e B e a proliferação, através da paragem do ciclo celular na fase G1 levando à diminuição da expressão da interleucina-2.¹³

Nota-se que os recetores do sexo masculino com TR relativamente à exposição a sirolimus têm contagens de esperma marcadamente reduzidas, diminuição da quantidade de espermatozoides móveis e diminuição das taxas de impregnação em comparação com os seus pares em terapêuticas sem sirolimus.⁸

Contraceção

Num estudo de Rafie, et al., verificou-se que as mulheres após o transplante não utilizam métodos contraceptivos altamente eficazes (índice de Pearl <1%), apesar das recomendações para evitar a gravidez durante 12 meses. A maioria utiliza apenas preservativo (índice de Pearl de 18% com o uso típico).¹⁸ Nesse estudo apenas 67% das mulheres receberam informação sobre o momento ideal para a concepção e foram aconselhadas principalmente para o uso de preservativo seguido dos contraceptivos orais.¹⁸ A terapêutica com MMF é mais uma razão para aumentar a taxa de informação neste grupo.¹⁸

Não há consenso na comunidade científica em relação à segurança do dispositivo intrauterino (DIU) nas mulheres com transplante renal.¹⁸ De acordo com os Critérios Médicos de Elegibilidade para o Uso de Anticoncepcionais dos Estados Unidos (USMEC) e a evidência disponível, o DIU é seguro^{11,18} nesta população, contudo a Sociedade Americana de Transplante contraindica o seu uso, pois os imunossuppressores podem diminuir a sua eficácia.¹⁸ Ambas as recomendações são baseadas em dados limitados, sendo necessária mais investigação.¹⁸

A tabela seguinte tem orientações específicas sobre a segurança dos métodos contraceptivos para as mulheres com TR, baseada na informação do Centro para o controle de doenças e prevenção e do USMEC.¹⁸

Tabela 3: tabela adaptada de (Rafie, et al. 2014), Taxas de efetividade e USMEC

Método contraceptivo	Gravidez não planeada no 1º ano de uso, %		USMEC no uso do seguimento de mulheres com transplante de órgãos sólidos	
	Uso típico	Uso perfeito	Complicada	Não complicada
Esterilização masculina	0,15	0,10	Não Avaliado	Não Avaliado
Esterilização feminina	0,50	0,50	Não Avaliado	Não Avaliado
DIU com Levonorgestrol	0,20	0,20	3 ^b /2 ^c	3 ^b /2 ^c
DIU de cobre	0,80	0,60	3 ^b /2 ^c	3 ^b /2 ^c
Implante só com progesterona	0,05	0,05	2	2
Injetável só com progesterona	6,00	0,30	2	2
Contraceptivo oral de progesterona	9,00	0,30	2	2
Contraceção Hormonal combinada	9,00	0,30	4	2
Preservativos masculinos	18,00	2,00	Não Avaliado	Não Avaliado

a. Critérios médicos de elegibilidade para o uso de anticoncepcionais: 1. Circunstância sem restrições para a utilização do uso do método contraceptivo; 2. Circunstância para a qual as vantagens da utilização ultrapassam os riscos teóricos ou comprovados; 3. Circunstância para a qual as vantagens da utilização costuma ultrapassar os riscos teóricos ou comprovados; 4. Circunstância que representa um risco inadequado para a saúde se o método contraceptivo for usado.

b. Iniciação

c. Continuação

Conclui-se que o aconselhamento sobre os riscos da gravidez e sobre os métodos contraceptivos eficazes é importante antes e depois do transplante para evitar possíveis complicações.¹⁸

Conclusão

A gravidez em mulheres com TR é de alto risco e deve ser vigiada em centros especializados.

Em grávidas com TR são observadas maiores taxas de complicações como a patologia hipertensiva (incluindo a pré-eclâmpsia), a diabetes gestacional, o agravamento da função do enxerto, as infecções do trato urinário e a anemia. São também observadas incidências aumentadas de PPT, BPN, e perda fetal nesta população.

São possíveis excelentes resultados perinatais se as mulheres com TR planearem as suas gestações e cumprirem as indicações médicas.

Como tal, as recomendações atuais aconselham a gravidez no intervalo de tempo entre o primeiro e o quinto ano pós-transplante, se os níveis de CRs forem inferiores a 1 mg/dL, se a TFG for superior a 60 mL/min/1,73m², se a proteinúria estiver ausente ou for inferior a 500 mg/dL, se a TA estiver controlada (inferior a 140/90 mmHg), se for feita a descontinuação das drogas feto tóxicas e se for excluída a disfunção do enxerto.

No que concerne à imunossupressão nas recetoras de TR, esta baseia-se em corticoides, inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e azatioprina. Está contraindicado o MMF devido à possibilidade de causar defeitos teratogénicos e os mTORis estão indicados apenas se houver toxicidade com os inibidores da calcineurina.

No que respeita à vigilância da gestação, concluiu-se que deverá ser efetuada mais regularmente por uma equipa multidisciplinar da qual fazem parte o obstetra e o nefrologista. Recomendam-se as análises habituais com especial atenção à função renal, à glicémia e aos níveis séricos dos imunossupressores.

Relativamente ao parto, como o PPT está aumentado nestas grávidas devemos ponderar a utilização de corticoides entre a 26^a e 34^a semanas. Verifica-se que a via de parto recomendada nestas grávidas é o parto vaginal sem compressão abdominal externa, caso estas não tenham indicações obstétricas para cesariana.

Em relação à amamentação as recomendações para esta população dependem dos fármacos que as mulheres utilizam, contudo se optarem por amamentar deverá ser feita a monitorização dos valores dos imunossupressores no recém-nascido.

Embora existam alguns riscos conclui-se que a gravidez em mulheres com TR pode ter bons desfechos perinatais.

Agradecimentos

Agradeço ao meu pai, à minha mãe e ao meu irmão a paciência incansável e todo o apoio. E também à minha orientadora, Dra. Cláudia Araújo por me aconselhar este tema e por toda a ajuda prestada.

Bibliografia

1. Aktürk, S., et al. "Pregnancy After Kidney Transplantation: Outcomes, Tacrolimus Doses, and Trough Levels." *Transplantation Proceedings*, Jun de 2015: 47, 1442-1444.
2. Çelik, G., et al. "Biochemical Parameters, Renal Function, and Outcome of Pregnancy in Kidney Transplant Recipient." *Transplantation Proceedings*, 2011: 43, 2579-1583.
3. Concepcion, Beatrice P., e Heidi M. Schaefer. "Caring for the pregnant kidney transplant recipient." *Clinical Transplantation*. Vol. 25 Issue 6, p821-829. 9p., Nov/Dec de 2011: 25, 821-829.
4. Dębska-Ślizień, A., et al. "Pregnancy After Kidney Transplantation: A Single-Center Experience and Review of the Literature." *Transplantation Proceedings*, October de 2014 46(8):2668-2672: 46, 2668-2672.
5. Deshpande, N. A., et al. "Pregnancy Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis." *American Journal of Transplantation*, Nov de 2011: 11, 2388-2404.
6. Di Loreto, P., et al. "Pregnancy After Kidney Transplantation: Two Transplantation Centers—Vicenza–Udine Experience." *Transplantation Proceedings*, 2010: 42, 1158-1161.
7. Gizzo, Salvatore, et al. "Twin pregnancy after kidney transplantation: what's on? A case report and review of literature." *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. , Nov de 2014: 27, 1816-1819.
8. Jones, Alyssa, et al. "Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products." *Progress in Transplantation*, Jun de 2013: 23(2): 153-157.
9. Kim, Hyosang, et al. "The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation." *Clinical Transplantation*, Feb de 2015: 29 (2), 142-148.

10. Kukla, Aleksandra, Naim Issa, e Hassan N. Ibrahim. "Renal/Transplantation Review: Pregnancy in renal transplantation: Recipient and donor aspects in the Arab world." *Arab Journal of Urology*, June de 2012 : 10, 175-181 .
11. López, L.F., C.J. Martínez, D.A. Castañeda, A.C. Hernández, H.C. Pérez, e E. Lozano. "Pregnancy and Kidney Transplantation, Triple Hazard? Current Concepts and Algorithm for Approach of Preconception and Perinatal Care of the Patient With Kidney Transplantation." *Transplantation Proceedings*, Nov de 2014: 46, 3027-3031.
12. López, V., et al. "Pregnancy in Kidney Transplant Recipients: Effects on Mother and Newborn." *Transplantation Proceedings*, July-August de 2011 : 43: 2177-2178 .
13. Margoles, H.R., V. Gomez-Lobo, J.H. Veis, M.J. Sherman, J. Moore, e Jr. "Successful Maternal and Fetal Outcome in a Kidney Transplant Patient With Everolimus Exposure Throughout Pregnancy: A Case Report ." *Transplantation Proceedings*, January-February de 2014: 46, 281-283.
14. Mendes da Graça, Luís e colaboradores. *Medicina materno-fetal*. Lisboa: Lidel, 2010.
15. Özlü, Tülay, Melahat Emine Dönmez, Emine Dağistan, e Hikmet. Tekçe. "Safe vaginal delivery in a renal transplant recipient: A case report." *Journal of the Turkish-German Gynecological Association.*, Jun de 2014: 15, 125-127.
16. Parikh, Beena K., Veena R. Shah, e Guruprasad. Bhosale. "Anesthesia for parturient with renal transplantation." *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. Oct2012, Vol. 28 Issue 4, p524-527, Oct-Dec de 2012: 28, 524-527.
17. Perales-Puchalt, Alfredo, Jose Maria Vila Vives, Jorge López Montes, Vicente Jose Diago Almela, e Alfredo. Perales. "Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison." *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, Aug de 2012: 25 (8): 1363-1366.
18. Rafie, Sally, Sophia Lai, Juanita E. Garcia, e Sheila K. Mody. "Contraceptive use in female recipients of a solid-organ transplant." *Progress in Transplantation*, Dec de 2014: 24, 344-348.

19. Rocha, A., et al. "Pregnancy After Kidney Transplantation: Graft, Mother, and Newborn Complications." *Transplantation Proceedings* , April de 2013 : 45,1088-1091 .
20. Wyld, M. L., P. A. Clayton, S. Jesudason, S. J. Chadban, e S. I. Alexander. "Pregnancy Outcomes for Kidney Transplant Recipients." *American Journal of Transplantation*, Dec de 2013: 13: 3173-3182.
21. You, Ji Yeon, et al. "Predictive factors for adverse pregnancy outcomes after renal transplantation." *Clinical Transplantation*. , Jun de 2014: 28, 699-706.